

УДК 616.4

НЕИНВАЗИВНЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ КОНЦЕНТРАЦИИ ГЛЮКОЗЫ И ХОЛЕСТЕРИНА В КРОВИ**Эльбаева А.Д.***ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Бербекова», Нальчик,
e-mail: ajqueen24@yandex.ru*

Разработаны и защищены патентами РФ на изобретения способы неинвазивной диагностики концентрации глюкозы и холестерина в крови, которые строятся на моделировании корреляционной связи показателей системной гемодинамики, параметров углеводного и липидного обмена как компонентов метаболического синдрома. Путем статистической обработки данных обследования пациентов, в том числе больных артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа, получены математические уравнения регрессии для расчета содержания глюкозы и холестерина в крови в зависимости от колебаний артериального давления. Разработан прибор для неинвазивной диагностики концентрации глюкозы и холестерина в крови, который может быть использован при массовых профилактических обследованиях населения. Прибор могут использовать больные артериальной гипертензией и другими заболеваниями сердечно-сосудистой системы для самоконтроля уровня артериального давления, концентрации общего холестерина и глюкозы в крови.

Ключевые слова: глюкоза, холестерин, артериальное давление, корреляция, неинвазивная диагностика**NON-INVASIVE METHODS OF DIAGNOSTICS OF GLUCOSE AND CHOLESTEROL BLOOD CONCENTRATIONS****Elbaeva A.D.***Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Kabardino-Balkarian State University named after H.M. Berbekov» Nalchik, e-mail: ajqueen24@yandex.ru*

The new methods of non-invasive diagnostics of concentrations of glucose and cholesterol were designed and protected by patents on the inventions of the Russian Federation, which are based on modelling correlation systemic hemodynamic indices, parameters of carbohydrate and lipid metabolism as components of metabolic syndrome. The mathematical regression equations were received to calculate glucose and cholesterol in the blood depending on fluctuations in blood pressure for statistical processing data examination of patients, including patients with arterial hypertension and diabetes mellitus type 2. The device is designed for non-invasive diagnostics of concentrations of glucose and cholesterol in the blood, which can be used for mass preventive population surveys. The device can be used by patients with arterial hypertension and other cardiovascular diseases for self-monitoring blood pressure level, the concentration of total cholesterol and glucose in the blood.

Keywords: glucose, cholesterol, blood pressure, correlation, non-invasive diagnostics

Уровни концентрации глюкозы и холестерина в крови являются необходимыми показателями при диагностике и контроле состояния сердечно-сосудистой системы. Лабораторная диагностика использует стандартные методы прямого анализа крови с помощью биохимического анализатора и ферментных наборов, который основан на непосредственном исследовании капли крови для получения результата. Однако такой анализ связан с риском занесения инфекций, дополнительным травмированием пациента, не удобен для ежедневного применения. [<http://www.provisor.com.ua/>].

В настоящее время широко применяют портативные глюкометры, позволяющие осуществить оперативный анализ малотравматичными способами. Главное звено глюкометра – тест-полоска (стикер) с нанесенным на нее реактивом, или биосенсор. При электрохимическом методе с помощью тест-полосок измеряется слабый ток, возникающий в процессе реакции с кровью, в случае использования фотометрическо-

го метода анализируется цвет активной зоны теста. Это позволяет использовать минимальное количество крови и быстро получать результаты анализа. Рынок представил рейтинг лучших глюкометров, куда вошли портативные приборы различных фирм: One Touch Ultra Easy, Trueresult Twist, Акку-Чек Актив, One Touch Select Симпл, Акку-Чек Мобайл, Акку-Чек Перфор-ма, Contour TS, Diacont [<https://yandex.ru/search/?text=глюкометры&I>].

Разработка портативных приборов в последние годы ориентирована на создание многофункциональных систем. Имеются сообщения о применении анализаторов для определения общего холестерина и глюкозы в крови, например, «Easy Touch», «Аккутренд Плюс», «CardioChek», «CardioChek PA», «MultiCare-in», «Аккутренд Джис Си» [<https://yandex.ru/search/?text=анализаторы%20крови>].

Показания концентрации свободного холестерина и глюкозы при измерениях такими приборами не должны отличаться от

базовых лабораторных анализов более, чем на 10-15% [1]. Однако данные приборы не всегда обеспечивают заданную точность, а используемые методы не могут быть отнесены полностью к неинвазивным, поскольку для анализа требуется взятие крови. Неинвазивные методы исключают забор крови, внесение в организм болезнетворных вирусов и бактерий, освобождают пациента от комплекса болевых ощущений, позволяют исключить лучевую нагрузку на организм. Анализы *noninvasio* базируются на данных, полученных, как правило, косвенным путем. Для создания неинвазивных приборов рассматриваются различные физические и физико-химические методы: инфракрасная спектроскопия, поляризационная спектроскопия, тепловая спектроскопия, ультразвуковая технология с применением лазеров [1, 8].

Примером неинвазивной диагностики может служить разработанный в НИИ физико-химической медицины МЗ РФ скрининг-тест трех капель, который осуществляется при нанесении на кожу ладони бесцветного раствора, состоящего из жидкого полимера, одновременно связанного с множеством молекул дигитонина и ферментом – пероксидазой. Попадая на кожу, раствор проникает в роговой слой эпидермиса и прочно связывается с холестерином эпидермиса, а при последующем нанесении проявляющего раствора переходит в окрашенную форму, поэтому появляется возможность следить за содержанием холестерина в эпидермисе. Разрабатываются также методы «сухой химии», в основе которых лежит принцип взаимодействия субстрата, например, глюкозы, со специфическим ферментом, например, глюкозооксидазой, в результате чего образуются новая форма вещества и перекись водорода. Для анализа используются бумажные полоски (стрипы), которые окрашиваются при нанесении на них капли крови тем интенсивнее, чем больше в капле определяемого субстрата. Индийские исследователи разработали метод определения уровня общего холестерина, который основан на фотоснимках тыльной стороны ладони пациента. Полученное изображение кодируется и сопоставляется со специально созданной базой данных для определения холестерина [<http://mllsk.narod.ru/med/neinvaz.htm>].

Перспективным направлением неинвазивной диагностики является изучение корреляционных связей уровня глюкозы и холестерина с физиологическими показателями: температурой в отдельных точках тела, составом слюны, слезной жидкостью, концентрацией ацетона в составе выдыхае-

мого воздуха и др. В то же время достоверность получаемых результатов подвергается сомнению, так как недостаточно исследованы физиологические процессы, на которых основана работа датчиков, а предлагаемые методы не позволяют достичь необходимой точности анализов из-за сложности учета индивидуальных особенностей пациента и трудно устранимых побочных эффектов. Приборное воплощение этих методов, как правило, отсутствует [1].

В наших исследованиях были использованы закономерности взаимосвязи показателей гемодинамики, параметров углеводного и липидного обмена как компонентов метаболического синдрома [3, 7]. Была поставлена задача разработки нового способа и портативного прибора для неинвазивного анализа концентрации глюкозы и холестерина в крови, основанного на моделировании корреляционной связи между артериальным давлением, уровнем глюкозы и холестерина в крови.

Параметры кровяного давления в наибольшей степени характеризуют системное функциональное состояние организма в норме и патологии. У здоровых людей, в норме, уровни систолического и диастолического артериального давления соответственно на обеих руках одинаковы или отличаются незначительно, а их отношение, согласно критериям ВОЗ, составляет $1,5 \pm 0,02$. В случае заболевания могут измениться как абсолютные значения показателей АД, так и их соотношение на левой и правой руках [7].

Материалы и методы исследования

Статистической обработке были подвергнуты результаты обследования 162 здоровых и больных, в том числе имеющих сахарный диабет 2 типа и артериальную гипертензию, в возрасте от 40 до 69 лет (средний возраст $48,4 \pm 7,8$ лет), с длительностью заболевания до трех лет. Уровень артериального давления (АД) составлял менее 180/110 мм рт. ст., уровень общего холестерина крови – менее 12 ммоль/л, содержание глюкозы в крови натощак – менее 14 ммоль/л. Способ осуществляли следующим образом. При обследовании пациента измеряли показатели АД утром, натощак, после 12-часового голодания, последовательно на левой и правой руках. Точность измерения АД ± 2 мм рт. ст. Сразу после измерения АД проводили забор крови для биохимического анализа, который выполняли на анализаторе Vital Diagnostics для определения содержания глюкозы и холестерина в крови. Точность анализа $\pm 0,05$ ммоль/л. Измеряли стандартным методом массу тела, рост пациента и определяли индекс массы тела как отношение массы тела к квадрату роста пациента ($кг/м^2$). Обработка данных обследования проведена с помощью компьютерной программы Statistica [2].

Сравнение уровней глюкозы и холестерина в крови показано на рис. 1: по оси «X» – номер обследования.

Сравнение уровней глюкозы и холестерина в крови

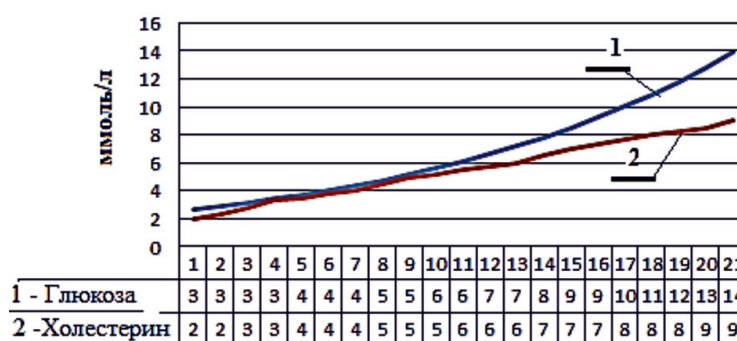


Рис. 1. Сравнение уровней глюкозы и холестерина в крови: 1 – концентрация глюкозы, ммоль/л; 2 – концентрация холестерина, ммоль/л

Результаты исследования и их обсуждение

В результате статистической обработки была установлена корреляционная связь между уровнем глюкозы в крови и параметрами АД.

Получено уравнение регрессии для расчета содержания глюкозы ($p < 0,05$):

$$P = 0,37 \cdot \exp(1,65 \cdot K),$$

где P – уровень глюкозы в крови, ммоль/л; K – коэффициент корреляции, представляющий отношение среднеарифметического значения систолического артериального давления к среднеарифметическому значению диастолического артериального давления, измеренных на обеих руках пациента натошак:

$$K = \text{САД ср.} / \text{ДАД ср.},$$

где САД ср. = $0,5(\text{САД L} + \text{САД R})$; ДАД ср. = $0,5(\text{ДАД L} + \text{ДАД R})$; САД L, САД R – показатели систолического АД на левой и правой руках соответственно, мм рт.ст.; ДАД L, ДАД R – показатели диастолического АД на левой и правой руках соответственно, мм рт.ст.

Получен патент РФ на изобретение «Способ неинвазивного определения концентрации глюкозы в крови» [4]. Относительная погрешность измеренного и расчетного уровней глюкозы не превышает 10-15%.

Установлена корреляционная связь между уровнем холестерина в крови, параметрами АД и показателем индивидуальной массы тела, которая описывается уравнением регрессии ($p < 0,05$):

$$X = 0,6321 + 20,4861 \cdot \log_{10}(B1 \cdot B2),$$

где X – уровень холестерина, ммоль/л; $B1$, $B2$ – коэффициенты корреляции.

Коэффициент $B1$ вычисляется как отношение среднеарифметического значения систолического АД к среднеарифметическому значению диастолического АД, измеренных на обеих руках пациента натошак.

Коэффициент $B2$ вычисляется как отношение индекса массы тела (ИМТ) пациента к индексу массы тела, принятого за норму (25 кг/м^2). Например, если значение ИМТ пациента = 25 кг/м^2 , то $B2 = 1,0$; если значение ИМТ пациента = 30 кг/м^2 , то $B2 = 30/25 = 1,2$; если значение ИМТ пациента = 40 кг/м^2 , то $B2 = 1,6$.

Получен патент РФ на изобретение «Способ неинвазивного определения концентрации холестерина в крови» [5]. Относительная погрешность измеренного и расчетного уровней холестерина не превышает 10-15%.

Результаты исследований были положены в основу разработки прибора для неинвазивного определения концентрации глюкозы и холестерина в крови по анализу параметров пульсовой волны [6]. Прибор содержит корпус с клавиатурой и кнопками управления, жидкокристаллический индикаторный дисплей, цифровой блок для ввода показателей, соединенный проводниковым шлейфом с микропроцессором. Микропроцессор содержит прикладную программу и таблицу корреляций для вычисления уровня глюкозы и холестерина в крови по соотношению параметров артериального давления и показателю индивидуальной массы тела. К корпусу механически прикреплен компрессионная манжета для измерения артериального давления.

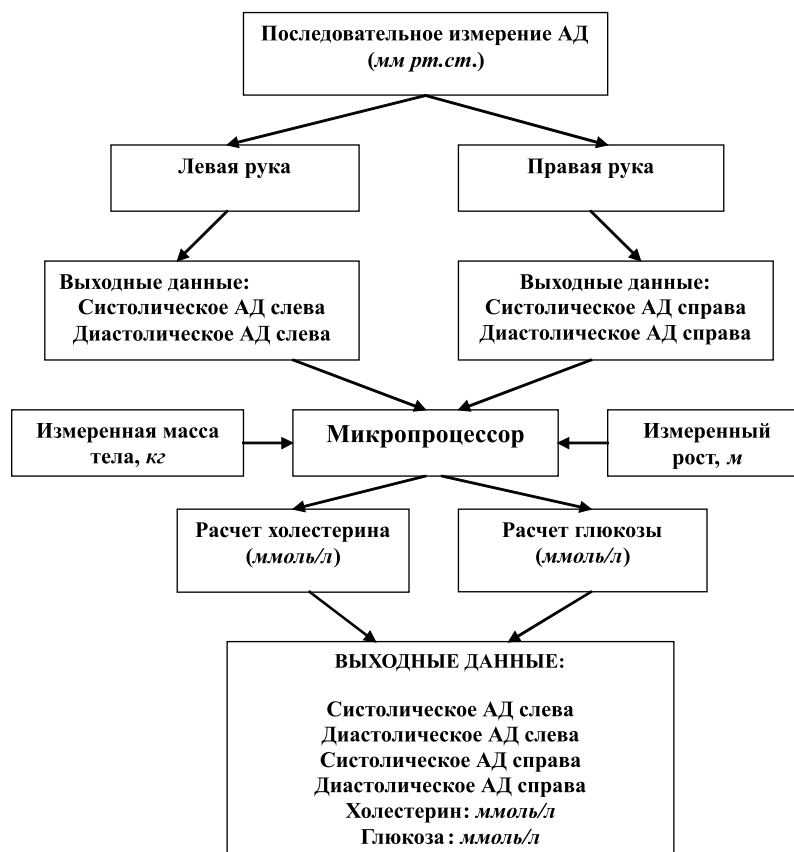


Рис. 2. Алгоритм прибора для определения концентрации глюкозы и уровня холестерина в крови

Алгоритм действий, реализованный в приборе, схематически показан на рис. 2.

Пациенту измеряют автоматически показатели систолического и диастолического АД последовательно на обеих руках, которые записываются в память микропроцессора прибора. Вводят измеренные значения массы тела (кг) и роста пациента (м) также в память микропроцессора, после чего микропроцессор автоматически запускает прикладную программу для определения уровня холестерина и глюкозы в крови. На основании эмпирических формул регрессии в памяти микропроцессора заложены таблицы корреляций, которые используются для определения уровня общего холестерина и уровня глюкозы в крови. На дисплее устройства отображаются показатели артериального давления слева и справа (мм рт.ст.), содержание холестерина и содержание глюкозы в крови (ммоль/л).

Прибор обеспечивает диапазон измерения АД от 20 до 280 мм рт.ст., уровня холестерина крови от 2 до 12 ммоль/л; уровня глюкозы крови от 2 до 20 ммоль/л. Погрешность измерения АД ± 3 мм рт.ст.

Относительная погрешность измерения уровня глюкозы и холестерина крови в сравнении с биохимическим анализом составляет $\pm (10-15\%)$. Длительность проведения анализа совместно с измерением АД составляет 50-60 с.

Нами получен патент РФ на изобретение «Устройство для неинвазивного определения концентрации холестерина и глюкозы в крови» [6].

Изготовлен опытный образец прибора, который подтвердил возможность его промышленного изготовления и практического использования. Габаритные размеры прибора в пределах 180 x 140 x 70 мм.

Заключение

Проведенные исследования отражают корреляционную связь между колебаниями параметров АД, концентрацией глюкозы и холестерина в крови и могут быть рекомендованы для проведения анализа неинвазивным способом. Разработанный прибор обеспечивает возможность быстрого и комфортного обследования пациентов и может быть использован в качестве экспресс-анализа при массовых профилактических об-

следованиях населения. Кроме того, прибор могут использовать больные артериальной гипертонией и другими заболеваниями сердечно-сосудистой системы для самоконтроля уровня артериального давления, концентрации общего холестерина и глюкозы в крови.

Список литературы

1. Ахманов М., Чайковский И. Неинвазивный глюкометр: обзор проблемы. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://moidiabet.ru/articles/neinvazivniigljukometr-obzor-problemi-> (дата обращения: 06.04.16).
2. Боровиков В.П. Популярное введение в STATISTICA. – М.: Компьютер Пресс, 1998. – 267 с.
3. Мамедов М.Н., Оганов Р.Г. Эпидемиологические аспекты метаболического синдрома // Кардиология. – 2004. – № 9. – С. 1-4.

4. Патент РФ № 2368303. Способ неинвазивного определения концентрации глюкозы в крови / Эльбаев А.Д., Курданов Х.А., Эльбаева А.Д. / Оpubл. 29.09.2009. Бюл. № 27.

5. Патент РФ № 2465817 С1. Способ неинвазивного определения концентрации холестерина в крови / Эльбаев А.Д., Эльбаева А.Д., Перковский Р.А., Эльбаева Р.И. / Оpubл. 10.11.2012. Бюл. № 31.

6. Патент РФ № 2473307 С1. Устройство для неинвазивного определения концентрации холестерина и глюкозы в крови / Эльбаев А.Д., Эльбаева Р.И., Перковский Р.А., Эльбаева А.Д. / Оpubл. 27.01.2013. Бюл. № 3.

7. Эльбаев А.Д., Курданов Х.А., Эльбаева А.Д. Диагностические аспекты взаимосвязи параметров гемодинамики и уровня глюкозы в крови. // Клиническая физиология кровообращения. – 2006. – № 3. – С. 15-20.

8. Tara A., Maran A., Pacini G. Non-invasive glucose monitoring: Assessment of technologies and devices according to quantitative criteria //Diabetes Research and Clinical Practice. – 2007. – N 77. – P. 16-40.